

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLOGICAS, EVOLUCIÓN,
MANEJO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS
CON DIAGNÓSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS Y SUS
VARIANTES (ROSAI DORFMAN), VALORADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE
NIÑOS DE COSTA RICA EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2009 A DICIEMBRE DEL
2017.

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Profesional
en Pediatría.

DRA CAROLINA ORDUZ ILLIDGE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

DEDICATORIA

A mi Dios Todopoderoso,
para Él es toda gloria y honra.

A mis amados padres y hermanos
quienes siempre han confiado en mí
y me han apoyado incondicionalmente.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por su fidelidad y sus incontables bendiciones que me ha dado en la vida.

A mis padres y hermanos, quienes creyeron en mí y me motivaron constantemente para alcanzar mis metas, y me enseñaron a ser perseverante.


A mi tutor académico, Dra. Karla Chaves y Dra Jessica Gómez por su dedicación y asesoría.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Pediatría."




Pediatra Hematóloga, Dra Karla Chaves Herrera

Profesora Guía



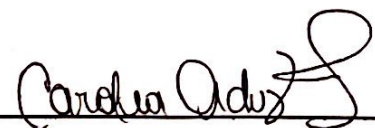
Pediatra Endocrinólogo, Dr Roberto Bogarín Solano

Lector



Pediatra Endocrinólogo, Dr Roberto Bogarín Solano

Director Coordinador / Representante Programa de Posgrado en Pediatría



Carolina Orduz Illidge

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN:	1
JUSTIFICACIÓN:	6
OBJETIVOS:	7
Objetivo general:	7
Objetivos específicos:	7
PACIENTES Y METODOS	8
ANÁLISIS DE LOS DATOS	10
ASPECTOS ÉTICOS	11
FUENTES DE FINACIMIENTO	12
RESULTADOS:	13
DISCUSIÓN	16
Mortalidad.....	21
Sobrevida	22
CONCLUSIONES	23
LIMITACIONES Y SESGOS	25
RECOMENDACIONES	26
ANEXOS	27
CUADROS	27
Cuadro 1:	27
Cuadro 2:	28
Cuadro 3:	28

Cuadro 4:	29
Cuadro 5	29
Cuadro 6	30
Cuadro 7	31
Cuadro 8	32
Cuadro 9	32
Cuadro 10	33
Cuadro 11	33
Cuadro 12	34
Cuadro 13	34
Cuadro 14	35
Cuadro 15	36
Cuadro 16	36
Cuadro 17	37
 GRÁFICOS	 38
 BIBLIOGRAFÍA	 45

RESUMEN

El presente estudio se analizó un total de 69 pacientes identificados en el registro de estadística del Hospital Nacional de Niños con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans de los cuales se excluyeron 16 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión; quedando para el análisis 53 casos. Tres de los pacientes con diagnóstico Enfermedad de Rosai Dorfman, quedando 50 casos con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans.

De los pacientes evaluados para HCL, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 3.99 años. La distribución según sexo fue 54% para el sexo masculino y 46% para el sexo femenino.

Los hallazgos al momento del diagnóstico evidenciaron que la manifestación inicial más frecuente fue la masa a nivel craneal en el 48% de los casos, seguida por el dolor óseo en un 44%, la presencia de dermatitis con sus variantes 24% y adenopatías en el 22%.

El tiempo de duración de los síntomas previo al diagnóstico fue de menos de un mes en el 44%, seguido del periodo entre 1 a 3 meses en el 30% y de más de 6 meses en el 12%.

El hallazgo de compromiso óseo se reportó en el 80% de los pacientes de los cuales el 52.5% fue multifocal.

El 28% de los casos presentó compromiso en piel. La presencia de compromiso ótico se presentó en el 16%, compromiso a hígado en el 10% y compromiso de bazo en el 8%.

La clasificación de la enfermedad fue: Sistémica única en el 76% de los casos, 28% multisistémica sin órganos de riesgo (MS RO-) y 10% multisistémica con órganos de riesgo (MS RO+).

En relación al tratamiento, 80% de los casos requirió quimioterapia, de los cuales el más frecuentemente utilizado fue la combinación Prednisona más Vinblastina por 12 meses en el 85 % de los casos.

La presencia de secuelas se documentó en el 30% del total de los casos, de los cuales las más frecuentes fueron: el dolor crónico en el 46.67% y las secuelas endocrinas, específicamente diabetes insípida en un 40%.

Al analizar la evolución se encontró que hubo curación en el 80% de los casos y 20% de los pacientes presentaron reactivación de la enfermedad. Tres pacientes fallecieron en el periodo estudiado, lo cual correspondió a un 6%.

Respecto a los 3 casos de Rosai Dorfman se evidenció que todos eran del sexo femenino, y de raza blanca. La edad media del diagnóstico fue de 6.76 años. La manifestación clínica inicial en todos los casos fue la presencia de adenopatías; de los tres casos, dos localizados en región submandibular derecha y el tercer paciente en región cervical.

La duración de los síntomas previo al diagnóstico estuvo en el periodo de 1 a 3 meses.

Con respecto al tratamiento, todos se manejaron con resección completa de la adenopatía únicamente. No se reportaron secuelas dentro del grupo de pacientes y todos los casos se catalogaron con curación.

INDICE DE CUADROS

CUADRO 1:	27
CUADRO 2:	28
CUADRO 3:	28
CUADRO 5	29
CUADRO 6	30
CUADRO 7	31
CUADRO 8	32
CUADRO 9	32
CUADRO 10	33
CUADRO 11	33
CUADRO 12	34
CUADRO 13	34
CUADRO 14	35
CUADRO 15	36
CUADRO 16	36
CUADRO 17	37
	40

INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1:	38
GRÁFICO 2:	39
GRÁFICO 3:	39
GRÁFICO 4	40
GRÁFICO 5:	41
GRÁFICO 6:	41
GRÁFICO 7:	42
GRÁFICO 8	43
GRÁFICO 9	44

LISTA DE ABREVIATURAS

HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans

LEO: Lesión espacio ocupante

SNC: Sistema Nervioso Central

CD1a: Clustter de diferenciación 1a

MO: Medula Ósea

MTX: Metrotexate

6MP: 6 Mercaptopurina

VBL: Vinblastina

TAC: Tomografía Axial Computarizada

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SS: Sistémica Única

MS RO +: Multisistémica con Órganos de Riesgo

MS RO -: Multisistémica sin Órganos de Riesgo

LLA AR: Leucemia linfocítica aguda Alto Riesgo

RX: Radiografía



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carolina Ordúz Illidge, con cédula de identidad 801160903, en mi condición de autor del TFG titulado Incidencia, Características clínicas epidemiológicas, Evolución, manejo y respuesta al Tratamiento de los niños menores de 13 años con diagnóstico de Hemocitosis celular de Langerhans y Juveniles de Costman en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el periodo enero 2009 a diciembre 2017

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Maria Carolina Ordúz Illidge

Número de Carné: 379272 Número de cédula: 801160903

Correo Electrónico: caro.orduzi@gmail.com

Fecha: 07/01/2020 Número de teléfono: 70196156

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Karla Chaves Herrera


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Investigadores

Autor:

Dra. Carolina Orduz Illidge
Médico Residente de Pediatría
Hospital Nacional de Niños
e-mail: caro.orduzi@gmail.com

Tutores:

Dra. Karla Chaves Herrera
Pediatra Hematóloga
Asistente Servicio de Hematología
Hospital Nacional de Niños
e-mail: karlachaves@gmail.com

Dra. Jessica Gómez Vargas
Pediatra Hematóloga
Asistente Servicio de Emergencias
Hospital Nacional de Niños
e-mail: jemagova@gmail.com

Introducción:

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara caracterizada por proliferación clonal de las células dendríticas mieloides CD1a +/- CD207+, la cual se presenta en todos los grupos etarios, con diferentes grados de compromiso sistémico (1, 2, 3, 4). En las últimas revisiones sobre el tema se ha definido como una neoplasia de origen mielóide con un componente inflamatorio significativo, encontrando en estudios genéticos mutaciones recurrentes de la vía MAPK. (5, 6, 7)

Otra característica importante es lo heterogéneo de sus manifestaciones clínicas y evolución, desde auto curación hasta compromiso multisistémico con consecuencias letales para la vida o lesiones con secuelas permanentes. (7, 8).

Algunas de las lesiones permanentes documentadas en 21,8% de los casos son: diabetes insípida, colangitis esclerosante, fallo pulmonar, enfermedad neurodegenerativa, disminución del crecimiento lineal, insuficiencia respiratoria, sordera, disfunción endocrina y deformidades óseas. (7, 9, 10, 11)

Históricamente las diversas presentaciones clínicas se conocieron inicialmente como: granuloma eosinofílico (lesión osteolítica asintomática solitaria), Enfermedad de Hand-Schuller-Christian (lesiones osteolíticas múltiples en cráneo, exoftalmos y diabetes insípida), Enfermedad de Abt-Letterer-Siwe (compromiso multisistémico en sistema hematopoyético, hígado y bazo), Histiocitosis X, término acuñado por Lichtenstein en 1953 hasta como se le conoce en la actualidad Enfermedad de Células de Langerhans por Favara en 1997. (1, 2, 12, 13).

La incidencia estimada de HCL varía desde 4,6 a 8,9 casos por millón de niños menores de 15 años hasta 15,3 casos por millón de niños en menores de 1 año, según la población de estudio analizada. (14, 15, 16, 17, 18). La edad media del diagnóstico se ha reportado con un pico entre 1 y 4 años de edad, con un periodo medio del diagnóstico desde el inicio de síntomas de aproximadamente 3 meses. (19, 31, 35).

Los estudios poblacionales han mostrado diferencias en la incidencia de HCL diseminada por raza y grupo étnico; se ha informado una incidencia más alta para los hispanos y una menor incidencia para los de raza negra (1, 20).

Entre los factores de riesgo se ha demostrado una correlación con las infecciones maternas y neonatales, la falta de vacunas infantiles, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, la fertilización in vitro y los problemas de alimentación, así como las transfusiones durante la infancia. Finalmente, las condiciones socioeconómicas más bajas se han asociado con una mayor incidencia de HCL diseminada (20).

Histológicamente, dado que las células de Langerhans patológicas activan otras células inmunológicas, el examen microscópico del tejido comprometido muestra eosinófilos, neutrófilos, linfocitos e histiocitos además de las células de Langerhans; esta apariencia es lo que tradicionalmente se ha descrito como granuloma eosinofílico; sin embargo, abscesos y necrosis pueden estar presentes. Las células de la HCL son grandes, ovales y mononucleares, con un núcleo prominente y citoplasma eosinófilo. No tienen procesos de células dendríticas como las células cutáneas de Langerhans y característicamente se tiñen positivamente para la proteína S-100, CD1a y CD207 (Langerina); también se conoce que contienen inclusiones citoplasmáticas en forma de barra llamadas gránulos de Birbeck, los cuales para el diagnóstico sólo se documentan por microscopía electrónica. El diagnóstico definitivo de Histiocitosis de Células de Langerhans requiere el estudio patológico con la morfología antes mencionada y con la positividad para las tinciones por CD1a y/o CD207 (1,13).

La Histiocitosis de Células de Langerhans puede afectar cualquier órgano o sistema del cuerpo humano, los más frecuentemente involucrados son el esqueleto (80% de los casos), la piel (33%) y la hipófisis (25-30%). Otros órganos implicados son el hígado, el bazo, el sistema hematopoyético y los pulmones (15-20% cada uno), los ganglios linfáticos (5-10%) y el sistema nervioso central, excluyendo la hipófisis (2-4%) (13, 21). El hígado, bazo y sistema hematopoyético, se catalogan como órganos de riesgo (en inglés Risk organ RO+). Definidos por hemoglobina menor a 10 g/dL, leucopenia menor a 4000/uL, plaquetas menores a 100 000/uL, bazo palpable mayor a 2 cm, hígado palpable mayor a 3 cm, con hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y elevación de las enzimas hepáticas. El compromiso pulmonar se puede dar de forma aislada y en adultos se correlaciona significativamente con el tabaquismo, logrando remisiones completas con sólo el cese del fumado, en años anteriores este órgano se consideraba de riesgo, pero ya las últimas guías han definido que no lo es.

Según el número de sistemas involucrados la enfermedad se clasifica en enfermedad sistémica única (SS del término en inglés Single System), multisistémica con órganos de riesgo (MS RO+) o multisistémica sin órganos de riesgo (MS RO-). En el estudio de la población francesa de Guyot –Goubin del 2008 se habla de una distribución de 57% de casos de enfermedad sistémica única, 14% multisistémica de forma global, pero de hasta 31% en menores de 1 año. (14)

A nivel óseo, la enfermedad se puede manifestar como lesión única o múltiple, en el mismo hueso o diferentes huesos (SS unifocal o MS multifocal) y se ha documentado que especialmente las lesiones múltiples craneofaciales se asocian con mayor frecuencia de diabetes insípida y deficiencias hormonales múltiples. (22)

También se puede presentar como enfermedad sistémica única a nivel de piel, ganglio, pulmón, diabetes insípida aislada y compromiso hipofisiario aislado.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas 12% de los pacientes con enfermedad de sistema único tienen lesiones en piel, mientras que el 53% de pacientes con enfermedad multisistémica tienen compromiso cutáneo. Existen diferentes presentaciones, desde brote papular, brote vesicopapular, dermatitis seborreica, hemangioma o nódulos purpúricos, lo cual evidentemente suele retrasar el diagnóstico de la enfermedad por compartir dichas lesiones con otras enfermedades frecuentes de la piel. La presentación de Hashimoto–Pritzker se presenta típicamente como nódulos o pápulas ulceradas (23).

En los niños, la enfermedad del sistema único tiene una supervivencia a los 3 años de casi el 100%, mientras que, en la enfermedad multisistémica, la supervivencia a los 3 años es sólo del 80% - 94% según las series de Rigaud 2016 (7). Casi todos los niños que fallecen tienen compromiso de los llamados órganos de riesgo; el hígado, el bazo y el sistema hematopoyético.

Es importante destacar que la enfermedad multisistémica se asocia con un alto riesgo de secuelas. Un reciente estudio de seguimiento a largo plazo (39 años) reveló que solo un tercio de los niños con compromiso multisistémico de HCL estaban vivos y libres de secuelas en el seguimiento, en comparación con dos tercios de los pacientes con enfermedad sistémica única. (9)

En el caso de la lesión única ósea, que suele ser más frecuente en cráneo, la recomendación actual es el manejo expectante debido a la alta incidencia de curación

espontánea en los siguientes meses, inclusive recomendándose en la actualidad no realizar curetajes extensos que pueden más bien afectar el proceso de cicatrización.(2) Cuando la lesión se ubica en huesos que soportan peso como las vértebras, con el riesgo de producir deformidades óseas o morbilidad según la localización, hay reportes de tratamiento con respuestas adecuadas a esteroides intralesionales. (28, 29)

Los estudios internacionales colaborativos de Gadner et al, conocidos como HCL-I (2001), HCL-II (2008) y HCL- III (2013) evaluaron diferentes combinaciones de tratamiento, según la localización de la enfermedad. En el HCL-I utilizando Prednisona con Vinblastina o Etopósido (VP16), en el HCL-II Prednisona y Vinblastina con y sin Etopósido, el cual concluye que los resultados son semejantes y considerando el potencial leucemogénico del VP16, recomienda no utilizarlo. En el HCL-III se demostró que duraciones de tratamiento de 12 meses en comparación con 6 meses, disminuía el porcentaje de reactivaciones y que el uso de Metrotexate no confería beneficios desde el punto de vista de sobrevida. Bernard et al en el 2005 y Donadieu en el 2015 reportan el uso de Arabinósido de Citosina (Ara-C) con Cladribina (2CdA) para los casos de enfermedad multisistémica refractaria. Weitzman en el 2009 utilizó solamente Cladribina. Simko et al en el 2015 reporta porcentajes de curación del 88% en enfermedad multisistémica con Arabinósido de Citosina (Ara-C), mientras otros estudios por Rodríguez-Galindo en el 2008 y Symko 2014 documentan buena respuesta en los casos de HCL refractaria utilizando Clofarabina.

El trasplante de médula ósea se ha reportado en algunas series para casos refractarios (19, 29, 31).

La radioterapia se ha reportado como efectiva, pero se debe considerar con precaución y en casos específicos debido a la morbilidad: afectación del crecimiento de los tejidos irradiados, riesgo a largo plazo de malignidades, pérdida del crecimiento, asimetría ósea para mencionar algunas (2).

La reactivación de la enfermedad o recaídas se cuantifica en rangos de 32% Rigaud 2016 a 44% Gadner 2008.

Cabe señalar que en los últimos años se logró identificar una mutación, denominada *BRAF* V600E, encontrada en aproximadamente la mitad de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans; dicha mutación se ha asociado a una presentación clínica más severa con aumento de la resistencia a quimioterapia de primera línea (5, 12, 30).

En Costa Rica existen 3 estudios previos, el más reciente de Gómez J, no publicado, en el cual se analizó la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional de Niños, de los años 1997 al 2008, con un total evaluado de 33 pacientes; Quesada et al reportó 19 casos de granuloma eosinofílico multifocal en un periodo de 7 años de 1972 a 1979 y el estudio de Sancho M, que específicamente analizó las lesiones cutáneas de 52 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, publicado en 1996. (36,37)

La enfermedad de Rosai Dorfman (ERD), conocida como una variante de la histiocitosis; es rara y es más común en adolescentes o adultos jóvenes. Usualmente se presenta con linfadenopatías no dolorosas cervicales, submandibulares y paratraqueales masivas en el 90% de los pacientes, asociado a síntomas sistémicos como fiebre, debilidad, malestar general, sudoración nocturna y pérdida de peso. Descrita por primera vez en 1969 por Rosai y Dorfman. Se requiere la presencia de emperipolesis, que es la fagocitosis no destructiva de linfocitos o eritrocitos, el cual se considera un elemento histológico patognomónico de ERD y se requiere para el diagnóstico (24,25). Se han reportado aproximadamente 1100 casos de pacientes con esta variante alrededor del mundo (25). En nuestro país se describe un caso de ERD publicado por Kathia Valverde y Adriana Porras en el 2018, donde se presenta el caso de una niña de 4 años de edad, conocida sana, con un cuadro agudo de sensación febril, masa cervical y leucocitosis; con resultado de estudio histológico el cual reveló una histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Se decidió dar manejo conservador ya que tuvo una resección completa. (26)

Nuestro estudio pretende comparar los resultados con estos estudios previos y a su vez con la literatura internacional. El hecho de realizarse en el HNN, único centro de atención terciaria para nuestro país, conlleva el tener datos que se pueden extrapolar a toda la población pediátrica de Costa Rica, pues sólo en este centro se manejan los pacientes con esta enfermedad. Esperamos obtener importantes resultados que nos permitan dar aportes basados en evidencia y así mismo plantear estudios prospectivos para el beneficio de la población pediátrica comprometida por esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN:

La HCL es una enfermedad rara y poco frecuente, la cual en los últimos años se observa una incidencia mayor en nuestro país. Existen pocos estudios sobre la epidemiología y las características de esta enfermedad en Costa Rica.

Por lo que al realizar este estudio se podrá contar con datos nacionales actualizados para determinar la incidencia, características clínico epidemiológicas, evolución, manejo y respuesta al tratamiento de los niños menores de 13 años con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans y sus variantes (Rosai Dorfman), valorados en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el periodo de enero de 2009 a diciembre del 2017.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

Describir la incidencia, características clínico epidemiológicas, evolución, manejo y respuesta al tratamiento de los niños menores de 13 años con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans y sus variantes (Rosai Dorfman), valorados en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el periodo de Enero de 2009 a diciembre del 2017.

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de HCL en menores de 13 años en el Hospital Nacional de Niños
- Describir las manifestaciones clínicas al diagnóstico y los órganos comprometidos
- Identificar y analizar las características demográficas, marcadores diagnósticos, factores de riesgo, complicaciones, estudios de laboratorio y gabinete
- Documentar el tipo de tratamiento recibido y la evolución clínica
- Establecer la tasa de reactivación de la enfermedad
- Determinar la sobrevida y tasa de mortalidad de la enfermedad en estudio

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio:

Este estudio es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, basados en la revisión de expedientes clínicos físicos y electrónicos, así como registros de laboratorio mediante una hoja de recolección de datos previamente estructurada.

Población del estudio:

Pacientes de 0 a 13 años de edad, con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans valorado en el servicio de hematología en el Hospital Nacional de Niños.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans y su Variable Rosai Dorfman diagnosticados en el período de 1 enero 2009 al 31 diciembre 2017.
- Edad de 0 a 13 años al momento de diagnóstico

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes clínicos incompletos para el 80% de las variables del estudio.
- Expedientes extraviados o no localizables.

Tamaño de la muestra

Se obtuvieron datos de todos los pacientes vistos en el servicio de hematología del HNN con los diagnósticos antes mencionados en dicho período, para un total de 69 pacientes identificados. De los anteriores, se excluyeron 16 expedientes los cuales 10 presentaron un diagnóstico final diferente, 4 con fecha de diagnóstico diferente al período de estudio, 1 expediente incompleto y 1 por haberse hecho el diagnóstico en Nicaragua. La muestra final analizada fue de 53 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión del protocolo, 50 de ellos para el diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, según los criterios del protocolo HCL III de la Sociedad Histiocítica (Gadner et al 2001, 2013), y 3 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Rosai Dorfman.

Análisis de los datos

El reclutamiento de los pacientes se obtuvo a través de una lista de niños con diagnóstico de HCL o su variante Rosai Dorfman, visto por el Servicio de Hematología, facilitada por el departamento de Estadística e Informática del HNN. Se utilizaron programas de Excel 2007 y Stata 15.1.

Se emplearon métodos estadísticos tales como: tablas de frecuencias simples, valores promedios, mínimos, máximos, cuartiles, valores observados y porcentajes, en muchos casos se dejaron los valores absolutos y los valores relativos para contextualizar más la información.

.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CEC-HNN-029-2018.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito. El principio de beneficencia no fue alterado. El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

Resultados:

El siguiente estudio se trató del análisis de 69 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, de los cuales se excluyeron 16 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión definidos para el estudio; 53 casos fueron incluidos en el análisis, 3 de ellos con el diagnóstico de Rosai Dorfman los cuales se analizarán de forma separada, dando un total de 50 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans.

La distribución por provincia evidencia una mayor incidencia en la provincia de Guanacaste. Gráfico 1

De los pacientes evaluados para HCL, la media de edad al momento del diagnóstico fue 3.99 años. La distribución según sexo evidenció ser 54% para el sexo masculino. La totalidad de pacientes perteneció a la raza blanca.

Nuestros resultados desglosados por grupo etario muestran:

- Menores de un año 20% (10/50)
- 1 a 4 años con 52% (26/50)
- 5 a 9 años 20% (10/50)
- 10 a 12 años 8% (4/50)

La distribución de pacientes según hallazgos al momento del diagnóstico evidenció que las manifestaciones más frecuentes fueron: masa a nivel craneal en el 48%, dolor óseo en el 44% y la presencia de dermatitis con sus variantes y adenopatías que se presentaron en el 24% y 22% respectivamente. Gráfico 4

Con respecto a la duración de los síntomas antes del diagnóstico, se evidenció que lo mas frecuente fue e menos de un mes fue los más frecuente, reportado en el 44%, seguido del período entre 1 a 3 meses en el 30% y de más de 6 meses en el 12%.

El hallazgo de compromiso óseo se reportó en el 80% de los pacientes de los cuales el 52.5% fue multifocal. Gráfico 5. El hueso con mayor afectación, fue el hueso parietal en el 40%, seguido del hueso temporal en el 25% y el hueso frontal en el 22.5%. Gráfico 6

En el 28% de los casos se presentó compromiso en piel, en el 16% compromiso ótico, un 10% compromiso en hígado y un 8 % en bazo.

La clasificación de la enfermedad fue de sistémica única en el 76% de los casos, 28% de los casos clasificada como MS RO- y 10% como MS RO+.

El marcador más frecuente que se documentó en biopsias, fue el CD1a en el 98% (49/50) de los casos, recalando que el paciente faltante no se describía en la biopsia cuales marcadores fueron positivos para el diagnóstico de HCL; esto es importante ya que según la literatura y el protocolo HCL III para realizar el diagnóstico se requiere de la presencia específica de dicho marcador, presentándose de forma única o acompañado de otros marcadores positivos. El 84% (42/50) de los pacientes fueron también positivos también para S-100 y 18% (9/50) para Langerina CD207. Ninguno de nuestros pacientes requirió de microscopía electrónica para su diagnóstico, en parte debido a que dicha técnica no está disponible en nuestro hospital, únicamente en la Universidad de Costa Rica y se realizaba en el pasado cuando no había disponible los marcadores ya mencionados anteriormente.

En la distribución de pacientes evaluados con estudio de imágenes, se evidenció que en la totalidad de los casos se les realizó radiografía de huesos largos y cráneo (50/50), a un 70% (35/50) se les realizó TAC y a un 64% (32/50) radiografía de tórax.

De acuerdo a los resultados del hemograma se evidenció que 20% (10/53) presentaron hemoglobina menor a 10 mg/dL, 7 casos (14%) presentaron alteración del tiempo de coagulación y un 4% (2/50) plaquetas menores a 100. 000 /ul. De los pacientes anteriores con compromiso del hemograma al ingreso solo uno (2%) presentó compromiso de medula ósea como causa de las alteraciones.

En relación con el tratamiento, fue recibido en el 80% de los casos de los cuales el más frecuentemente indicado fue la prednisona con 12 ciclos de VBL en el 85% de los casos.

La distribución de los pacientes según la evolución evidenció que la curación se alcanzó en el 80% de los casos y que la presencia de reactivación ocurrió en el 20% de los mismos. Se documentaron 3 casos fallecidos en el periodo de estudio lo que correspondió a un 6%.

Respecto al diagnóstico de Rosai Dorfman, se presentaron 3 casos en el período de estudio, de los cuales la totalidad fueron del sexo femenino, de raza blanca y de nacionalidad costarricense.

La edad media fue 6.76 años.

La edad al momento del diagnóstico se localizó en el rango de los 5-9 años.

La manifestación clínica principal de consulta fue el hallazgo de adenopatías, seguida por fiebre y en uno de los casos se encontró citopenias en el hemograma.

La duración de los síntomas previo al diagnóstico estuvo en un rango comprendido entre 1 a 3 meses.

Con respecto al tratamiento, a los 3 casos se les realizó resección completa de la adenopatía, sin requerir otro tratamiento sistémico. Tampoco se presentaron secuelas dentro del grupo de pacientes y todos los casos presentaron curación documentada.

El tiempo medio de seguimiento fue de 3.26 años.

Discusión

El Hospital Nacional de Niños (HNN), es el único centro en atención pediátrica de Costa Rica de tercer nivel. El servicio de Hematología de dicho centro, atiende el 100% de la población pediátrica menor de 13 años, con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) y la enfermedad de Rosai Dorfman. Considerando lo anterior, podemos asegurar que este estudio es reflejo de la realidad nacional. Nuestro país cuenta con una población de 5 millones de habitantes, de los cuales 1 millón cien mil habitantes son menores de 14 años. (<http://inec.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>).

Este estudio no incluyó pacientes adolescentes, debido a que, por razones de índole histórico, los mismos son atendidos en los hospitales de adultos de nuestro país.

En Costa Rica existen 3 estudios previos, en relación a la HCL en la población pediátrica. Quesada y Carrillo, analizaron 19 casos en 7 años 1972-1979 con diagnóstico de granuloma eosinofílico multifocal, siendo este el primer estudio publicado en nuestro país. Sancho y Quesada analizaron posteriormente, las lesiones cutáneas de HCL en 52 casos de enero 1980 a octubre de 1991, donde un 69% (36) fueron hombres y el 31% (16) mujeres, con un promedio de edad de 22.6 meses. El rango de edad fue de un mes a 7 años. Del total 29 pacientes presentaron lesiones cutáneas al momento del diagnóstico, 12 infiltración de piel, 6 con lesiones similares a dermatitis seborreica con púrpura, 4 con infiltración subcutánea y 2 con otros tipos de lesiones orgánicas sistémicas. Previo a nuestro estudio, Gómez y Navarrete estudio 1998-2008, analizaron un total de 33 pacientes con una edad media al momento del diagnóstico de 5 años y 2 meses, 60.6% fueron varones, con afectación principalmente en hueso, con un bajo índice de compromiso de órganos de riesgo 24%, y con una mortalidad baja del 3% (datos no publicados).

Contamos en este momento con el análisis de 20 años de casos con Histiocitosis de Células de Langerhans en nuestro país, si contemplamos los resultados de Gómez J en el período de 1998 a 2008 junto a nuestro estudio del 2008 al 2017.

Un total de 69 pacientes fueron evaluados, de los cuales se excluyeron 16 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión definidos para el estudio. 50 casos fueron incluidos en el análisis con diagnóstico de HCL y 3 con diagnóstico de Rosai Dorfman

De los pacientes con HCL, con respecto a la edad media al momento del diagnóstico fue 3.99 (rango: 0.04-11.60) años, lo cual coincide con lo reportado en la literatura internacional, donde se habla de un pico para los pacientes entre 1 y 4 años. (Salotti et al, 2009 y Guyot-Goubin et al, 2008). Si lo comparamos con el estudio de Gómez J del decenio anterior, la edad es muy semejante, 5 años para su estudio y 4 años para el nuestro. Estos 2 autores describen estudios epidemiológicos en Inglaterra-Irlanda y Francia respectivamente: para la población de los Estados Unidos, el pico de incidencia se ubica en los menores de 1 año (Ribeiro et al, 2015).

Estos datos también coinciden con el estudio de la población francesa de Rigaud et al 2016, donde el promedio de edad fue de 3.2 años al momento del diagnóstico. Anteriormente pacientes con edad menor de dos años se consideraban con un factor de riesgo y pobre pronóstico para la enfermedad, sin embargo, posterior al HCL III se evidencio que la edad no tenía un riesgo significativo.

La distribución según sexo evidenció ser 54% (27/50) para el sexo masculino y 46% (23/50) para el sexo femenino; sin que esto confiera una diferencia estadísticamente significativa para nuestro estudio. A diferencia del estudio francés (Guyot-Goubin 2008) y el estadounidense (Ribeiro 2015) donde se describe el sexo femenino con mayor número de casos. Lo cual también es llamativo al comparar con los estudios previos costarricenses donde se encontró una mayor incidencia en el sexo masculino.

Todos los pacientes diagnosticados eran de raza blanca, lo cual coincide con los reportes internacionales donde se describe la HCL como una enfermedad de predominio en hispanos y con una menor incidencia para la raza negra, nuestro estudio no encontró pacientes de raza negra.

El 94.3% de los pacientes son costarricenses y un 5.6% fueron de nacionalidad nicaragüense; lo cual no muestra que la migración a Costa Rica tenga impacto sobre esta enfermedad.

En Costa Rica durante el periodo de estudio, se evidenció una tasa promedio de 4.9 casos por millón, similar a lo reportado en diferentes estudios a nivel internacional, en los cuales, la tasa de incidencia reportada fue de 4.1 a 8.9 casos por millón por año (Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS et al 2009, Rigaud et al 2016). Se ha documentado además una variación en cuanto a la frecuencia de nuevos diagnósticos por año, sin embargo, con la información que logramos recolectar no se logra explicar por qué varía el número de casos de un año a otro.

Con respecto a las provincias de Costa Rica se documentó que la provincia de Guanacaste fue la que presentó mayor tasa de incidencia en el periodo establecido para el presente estudio con 9.89 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años; en el estudio de Gómez J 2011 hubo mayor incidencia en la provincia de San José, sin embargo, no se logra identificar la causa del porque cambió la incidencia de una provincia a otra. *Denominador: Población menor a 15 años según provincia para el año 2013 como año a mitad de periodo. Proyecciones poblacionales, Instituto nacional de estadística y censos (INEC). Consultado 16 de febrero, 2019 en www.inec.go.cr

La literatura internacional es clara en categorizar a HCL como una enfermedad con un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas, puede presentarse con afectación de un único órgano o afectando más de 2 órganos o sistemas al mismo tiempo. Cabe recalcar que lo más frecuentes es el compromiso de un único sistema, y las manifestaciones más frecuentes fueron como primer lugar manifestaciones en hueso, acompañadas con dolor óseo seguido de compromiso en piel, lo cual concuerda con lo reportado en nuestro estudio, donde al igual que en la literatura internacional la afección más frecuente fue principalmente hueso y piel. (Guyot-Goubin et al 2008)

-

La duración de los síntomas previo al diagnóstico en la mayoría de los pacientes, siguen siendo diagnosticados posterior a un mes de haber iniciado los síntomas, lo cual es similar al estudio previo de Gómez J, donde se hablaba de un mayor número de casos con retraso del diagnóstico de hasta 2 meses, lo cual podría explicarse que al ser esta una enfermedad rara no se tenga el conocimiento básico para la sospecha de la misma y así poder realizar un diagnóstico más temprano. Por lo tanto, se debe mejorar la educación de médicos de atención primaria sobre esta enfermedad para que se logre una mejora en el diagnóstico.

El número medio de los órganos involucrados fue de 1.54 (rango:1.00-7.00).

El principal sitio de afectación fue el hueso en 80% de los casos, tanto como lesión única o en combinación con otros órganos, lo cual concuerda con la literatura internacional donde se reporta como órgano más frecuentemente involucrado. Dicha afectación fue multifocal en el 52.5% (21/40). El hueso afectado con mayor frecuencia fue el hueso parietal en el 40% (16/40), seguido del hueso temporal en el 25% (10/40) y el hueso frontal en el 22.5% (9/40). También se documentó compromiso en otros huesos del cuerpo, tanto craneales, macizo facial, huesos largos, y otros; por lo que se puede concluir que HCL es una enfermedad que tiene compromiso en cualquier hueso del cuerpo.

La piel fue el segundo órgano en frecuencia de afectación, en 28% de los casos (14/50), cifra cercana a los datos internacionales donde se señala un 33% de compromiso cutáneo. La manifestación más frecuente fue la presencia de rash maculopapular en el 57.1% (8/14), la dermatitis seborreica en la mitad de los casos y la dermatitis del área del pañal en el 42.8% (6/14).

El compromiso ótico se observó en 16%, compromiso pulmonar 4%, y compromiso de SNC en un único paciente, el cual corresponde al 2%.

El compromiso de órganos de riesgo evidenció que el hígado se documentó en el 10% (5/50) de los casos; el bazo en el 8% (4/50) y la médula ósea en uno de los casos (2%). Lo cual nos permite deducir que el compromiso de órganos de riesgo no es lo más frecuente en nuestra población. El 6% (3/50) con compromiso tanto de hígado y bazo, 2% (1/50) compromiso únicamente de bazo y 2% (1/50) con compromiso tanto de bazo, hígado y médula ósea. En la serie de los franceses de 1996, también se encontró que 10% de los pacientes presentaban compromiso hepático y hasta 14% de dicho compromiso en las reactivaciones de la enfermedad. (No autores, Arch Dis Child 7 (5) 17-24).

De nuestros 50 pacientes incluidos en el estudio, el diagnóstico fue confirmado por medio de biopsia de la lesión, lo cual en casi la totalidad de los pacientes dio positiva por el marcador CD1a el cual debería estar presente para poder realizar de forma adecuada el diagnóstico en base al marcador más sensible, ya sea que se encuentre solo o acompañado por otros marcadores como S100, langerina CD207 o marcador CD68. Cabe recalcar que

en esta enfermedad la expresión de uno u otro marcador no tiene relevancia en el pronóstico y/o evolución de la enfermedad, únicamente es para diagnóstico.

Como se había detallado anteriormente la HCL presenta una clasificación de acuerdo al número de órganos que afecta y si afecta órganos de riesgo que entre estos se encuentra el hígado, bazo y medula ósea. La clasificación de la enfermedad en el presente estudio muestra 76% (38/50) de casos con compromiso sistémico único, con compromiso multisistémico sin órganos de riesgo (MS RO-) un 14% (7/50), de los cuales la mayoría tenía compromiso de hueso y piel; por último 10% (5/50) fueron clasificados como MS RO+.

Entre los que presentaron compromiso de órgano de riesgo el más común fue el hígado el cual estaba comprometido en los 5 pacientes. Dado los resultados anteriores y comparado con la literatura internacional concuerda que la clasificación sistema única es la forma más frecuente de presentación y siendo la menos frecuente la MS RO+.

Con respecto al tratamiento se han utilizado diferentes esquemas, según el compromiso que presente cada paciente, en la actualidad lesiones únicas de piel o hueso sólo requieren manejo expectante pues suelen ser autolimitadas. En lesiones únicas de hueso se ha demostrado que el curetaje diagnóstico de la lesión, es suficiente para la curación, sin necesidad de requerir tratamiento sistémico. En nuestro estudio se realizó curetaje completo en 26% (13/50) de los casos, de los cuales un 53.8% (7 de 13) sólo recibieron curetaje y de esos un 71.4% (5 de 7) presentaron curación con solo la realización del curetaje; los otros dos pacientes perdieron su seguimiento con el servicio de hematología.

Tratamiento sistémico fue recibido en el 80% (40/50) de los casos, de los cuales el de primera elección y guiados por el protocolo HCL III fue la prednisolona con 12 ciclos de VBL en el 85% (34/40), asociado a 6-Mercaptopurina en el 52.5% (21/40) donde un 85.71% (18/21) tenían compromiso de hueso y de estos un 77.7% (14/18) presentaron compromiso de algún hueso craneofacial. Otros tratamientos registrados en los casos de reactivación fue ciclos de Ara C en 20% (8/40), radioterapia en 5% (2/40), Cladribina (2CDa) en 2.5% (1/40) y PUVA terapia en 2.5% (1/40).

La presencia de secuelas se documentó en el 30% (15/50) de los casos, de los cuales las más frecuentes fueron: dolor crónico en el 46.6% (7/15), diabetes insípida en el 40% (6/15),

deformidad ósea en el 33.3% (5/15) y un 6.6% (1/15) con colangitis/ fallo hepático el cual se encuentra en lista de espera para trasplante hepático.

De los 6 pacientes que presentaron DI, presentaron compromiso de los siguientes huesos: hueso temporal como el más frecuentemente asociado con diabetes insípida en un 50% (3/6), 16.6% (1/6) con compromiso de hueso maxilar, un 16.6% (1/6) con compromiso de masa de SNC y un único paciente con compromiso del hueso parietal y occipital, los cuales cabe destacar, no son huesos que se consideren como de riesgo para desarrollar diabetes insípida y aun así la presentó. La distribución de los pacientes según la evolución clínica fue favorable con una curación en el 80% de los casos, por lo que es una enfermedad que a pesar de considerarse maligna tiene un buen pronóstico. Sin embargo, si se presentó la reactivación del 20 % de los pacientes en el momento de revisar expedientes.

Mortalidad

La muerte ocurrió en 6% de los casos, con 3 pacientes fallecidos, cabe recalcar que solo uno de estos casos falleció a causa de su histiocitosis multisistémica con compromiso de órganos de riesgo, tanto en bazo, hígado y médula ósea. La mortalidad se puede catalogar como baja, lo cual concuerda con la literatura internacional, donde la principal causa de mortalidad suele encontrarse en el grupo MS-RO+; ya que a lo descrito pacientes que se encuentren con compromiso de órganos de riesgo ya descritos previamente son factores pronósticos adversos. Por lo que a pesar de ya ser considerada como una enfermedad maligna se presenta con una baja mortalidad.

El análisis individual de los 3 casos fallecidos muestra que el paciente con MS-RO+ falleció con refractariedad de la enfermedad tanto al protocolo de primera línea con Prednisona y Vinblastina como al protocolo de segunda línea con ciclos de AraC, este paciente tenía compromiso hepático, esplénico, medular, óseo y cutáneo. La segunda paciente presentaba concomitantemente una LLA AR con recaída a SNC y presentó HCL en hueso e hígado de la cual presentó curación, sin embargo, no hubo respuesta al tratamiento para su leucemia la cual fue su causa de fallecimiento. El tercer paciente debutó con diabetes insípida y masa a nivel de la hipófisis, dificultades en el manejo de la diabetes insípida por no ingesta de líquidos la llevaron en varias ocasiones a la Unidad de Cuidado Intensivo por hipernatremia severa, en uno de estos ingresos se complicó con una bronconeumonía por

Candida Famata requiriendo ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico, lo cual fue su causa de fallecimiento finalmente.

Sobrevida

La sobrevida global en pacientes con histiocitosis fue de 51.87 meses (rango: 2.50-134.00), con una probabilidad de sobrevida de 93.3% que se mantuvo constante a partir de los 24 meses de seguimiento y hasta 119 meses como periodo máximo de seguimiento.

La determinación de la sobrevida libre de enfermedad evidenció una media de sobrevida de 26.19 meses (rango: 0.43-213.27) y con una probabilidad a partir de los 31 meses de 64.36% de estar libre de la enfermedad.

CONCLUSIONES

-En este estudio se diagnosticaron en promedio 4.9 casos por millón de niños menores de 13 años por año con HCL en el Hospital Nacional de Niños, lo cual nos encontramos con una similitud de acuerdo a la incidencia a nivel internacional.

-En nuestro estudio se observó que no hubo diferencia en cuanto la afectación de géneros, ambos fueron por igual.

-La HCL es una enfermedad con un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas, donde se pudo observar que la más frecuente para nuestro estudio fue masa a nivel craneal

-El órgano más frecuentemente afectado es el hueso de forma multifocal, seguido de la piel, lo cual es idéntico a lo reportado en literatura internacional.

-De acuerdo al compromiso de hueso, el hueso parietal tuvo el mayor número de casos

-En esta enfermedad lo más frecuente es la afección sistémica única, en comparación con la multisistémica con o sin compromiso de órganos de riesgo.

-Cuando existe infiltración a medula ósea y órganos de riesgo como bazo e hígado es menos frecuente, sin embargo, tienen mayor mortalidad cuando hay compromiso.

-Entre las secuelas más frecuentes que se lograron evidenciar fueron dolor crónico y diabetes insípida

-Respecto a la diabetes insípida, se asocia a afección de huesos del macizo facial conocidos como huesos de riesgo, sin embargo, tuvimos un paciente en el que los huesos afectados fueron el parietal y occipital los cuales no se consideran huesos de riesgo como tal.

-En el 80% de nuestros casos requirió tratamiento sistémico en su mayoría con prednisona y vinblastina.

-La HCL tiene una mortalidad muy baja, para nuestro estudio fue del 6%,teniendo en cuenta que ya es considerable como una enfermedad maligna; sin embargo, solo el 2% correspondió de forma directa a esta enfermedad.

-La Enfermedad de Rosai Dorfman se documentó en 3 casos, los cuales con resección de la adenopatía fue suficiente para presentar curación sin requerir de tratamiento sistémico, y sin presentar reactivación del mismo.

LIMITACIONES Y SESGOS

Este estudio tiene las limitaciones propias a las del diseño del mismo. Al ser retrospectivo se encuentran datos incompletos en los expedientes, lo que a su vez puede llevar a un sesgo de información.

RECOMENDACIONES

- Educar al personal médico principalmente de primer nivel sobre esta enfermedad y las diferentes manifestaciones que podrían tener para poder realizar un diagnóstico temprano.
- Tener un mejor orden y ser más detallistas al escribir en el expediente de los pacientes la información requerida, para en un futuro la recolección de datos de otras investigaciones sea más fácil.
- Realizar una hoja de recolección de datos al momento del diagnóstico para ser más organizados sobre los estudios complementarios que se realizaran y si recibirá tratamiento con quimioterapia o no.

ANEXOS

CUADROS

Cuadro 1: Características de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

	N	%
Sexo		
Masculino	27	54
Femenino	23	46
Raza		
Blanca	50	100
Nacionalidad		
Costa Rica	47	94
Otro	3	6
Edad al momento del diagnóstico		
< 1 año	10	20
1 a 4 años	26	52
5 a 9 años	10	20
10 a 12 años	4	8

Cuadro 2: Tasa de incidencia de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según provincia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Provincia de Residencia	N	Tasas (x 100 000)*
San José	18	5.3
Alajuela	9	3.9
Guanacaste	9	9.8
Cartago	5	4.2
Limon	4	3.3
Heredia	3	2.7
Puntarenas	2	1.6
Total	50	4.4

Cuadro 3: Tasa de incidencia de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según año. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Año	N	Población	Tasas (x 1 000 000)
(Menor 15 años)			
2009	5	1148220	4.4
2010	3	1141389	2.6
2011	6	1129479	5.3
2012	4	1123687	3.6
2013	5	1120701	4.5
2014	9	1117902	8.1
2015	3	1112692	2.7
2016	5	1109089	4.5
2017	10	1108483	9.0

Cuadro 4: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según hallazgos al diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Hallazgos al Diagnóstico	N	%
Masa a nivel craneal	24	48
Dolor óseo	22	44
Dermatitis y sus variables	12	24
Adenopatías	11	22
Antecedente de trauma	11	22
Citopenias	11	22
Otitis supurativa	8	16
Fiebre (>38.5 °C)	6	12
Visceromegalias	5	10
LEO a nivel de SNC	1	2
Deformidad ósea	0	0

Cuadro 5: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según tiempo que se tardó en realizar el diagnóstico desde el inicio de síntomas. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Tiempo en hacer el diagnóstico	N	%
< 1 mes	23	46
1-3 meses	15	30
4-6 meses	5	10
>6 meses	7	14

Cuadro 6: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según presencia de marcadores positivos. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Marcadores positivos	N	%
CD1a	49	98
S-100	42	84
Langerina CD207	9	18
CD68	3	6

Cuadro 7: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según presencia de compromiso óseo y hueso involucrado. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

	N	%
Compromiso óseo	40	80.0
<i>Multifocal</i>	21	52.5
<i>Unifocal</i>	19	47.5
Hueso involucrado		
<i>Parietal</i>	16	40.0
<i>Temporal</i>	10	25.0
<i>Frontal</i>	9	22.5
<i>Fémur</i>	8	20.0
<i>Occipital</i>	5	12.5
<i>Iliaco</i>	5	12.5
<i>Vértebras</i>	4	10.0
<i>Mandíbula</i>	3	7.5
<i>Orbita</i>	3	7.5
<i>Cigomático</i>	3	7.5
<i>Costillas</i>	3	7.5
<i>Clavícula</i>	3	7.5
<i>Maxila</i>	2	5.0
<i>Escápula</i>	2	5.0
<i>Tibia</i>	2	5.0
<i>Húmero</i>	2	5.0
<i>Isquion</i>	2	5.0
<i>Esfenoides</i>	1	2.5
<i>Senos paranasales</i>	1	2.5
<i>Esternón</i>	1	2.5
<i>Metacarpio</i>	1	2.5
<i>Mastoide</i>	0	0.0
<i>Etmoidal</i>	0	0.0
<i>Radio</i>	0	0.0

Cuadro 8: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según presencia de compromiso en piel y tipo de manifestación involucrado. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Compromiso y manifestaciones en piel	N	%
Compromiso de la piel	14	28.0
Manifestaciones en piel		
<i>Rash maculopapular</i>	8	57.1
<i>Dermatitis seborreica</i>	7	50.0
<i>Dermatitis del área del pañal</i>	6	42.8
<i>Rash vesicopapular</i>	1	7.1
<i>Nódulos</i>	0	0.0
<i>Molusco contagioso</i>	0	0.0
<i>Otro</i>	2	14.2

Cuadro 9: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según compromiso a otros órganos. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Compromiso	N	%
Ótico	8	16
Hígado	5	10
Bazo	4	8
Pulmón	2	4
SNC	1	2
Médula Ósea	1	2

Cuadro 10: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según estudios de imágenes realizadas. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Estudios de imágenes realizados	N	%
Rx Huesos largos	50	100
Rx Cráneo	50	100
TAC	35	70
Radiografía de tórax	32	64
US de abdomen	25	50
Resonancia Magnética	10	20
PET-SCAN	1	2

Cuadro 11: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según hallazgos de laboratorio del diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Resultados de laboratorio al diagnóstico	N	%
Hemoglobina<10 mg/dL	11	22
Tiempo de coagulación alterados	7	14
Plaquetas<100 000	2	4
Leucocitos<4000	1	2

Cuadro 12: Compromiso de huesos de cráneo en pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans con presencia de diabetes insípida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Hueso craneal involucrado	N	%
Parietal	3	50.0
Temporal	3	50.0
Frontal	2	33.3
Occipital	1	16.6
Mandíbula	1	16.6
Orbita	1	16.6
Cigomático	0	0.0
Maxila	0	0.0
Senos paranasales	0	0.0
Mastoide	0	0.0
Esfenoides	0	0.0
Etmoidal	0	0.0

Cuadro 13: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según clasificación de la enfermedad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Clasificación de la enfermedad	N	%
Sistémica única	38	76
Multisistémica sin órganos de riesgo (MS RO-)	7	14
Multisistémica con órganos de riesgo (MS RO+)	5	10

Cuadro 14: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según tratamiento. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Tratamiento	N	%
Recibió tratamiento	40	80.0
Prednisona + 12 ciclos de VBL	34	85.0
6MP	21	52.5
MTX	9	22.5
Ciclos de Ara C	8	20.0
Indometacina	6	15.0
Prednisona + 6 ciclos de VBL	5	12.5
Radioterapia	2	5.0
Cladribina /2CDa	1	2.5
PUVA terapia	1	2.5
Etopósido	0	0.0

Cuadro 15: Compromiso de huesos de cráneo en pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans con indicación de 6MP. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Hueso craneal involucrado	N	%
Parietal	10	47.6
Temporal	6	28.5
Occipital	4	19.0
Frontal	3	14.2
Orbita	3	14.2
Mandíbula	2	9.5
Maxila	2	9.5
Cigomático	1	4.7
Senos paranasales	1	4.7
Esfenoides	1	4.7
Mastoide	0	0.0
Etmoidal	0	0.0

Cuadro 16: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans con presencia de secuelas según tipo secuela específica. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

Secuelas	N	%
Dolor crónico	7	46.6
Endocrinas	6	40.0
Deformidad ósea	5	33.3
Colangitis/fallo hepático	1	6.6
Neurodegenerativas	0	0.0
Sordera	0	0.0
Insuficiencia pulmonar	0	0.0

Cuadro 17: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según evolución de la enfermedad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

	N	%
Curación		
Sí	40	80
No	7	14
N/A	3	6
Reactivación		
Sí	10	20
No	37	74
N/A	3	6
Fallecido	3	6

GRÁFICOS

Gráfico 1: Tasa de incidencia de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans según provincia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

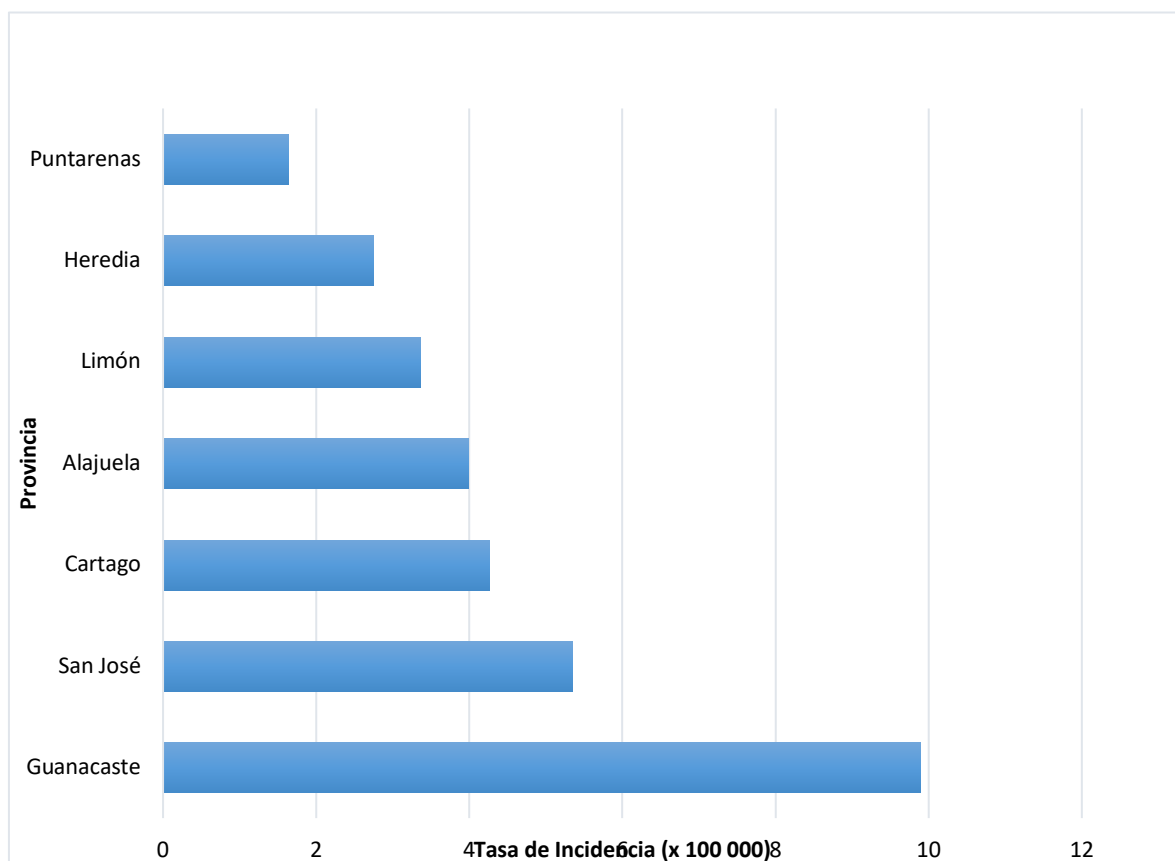


Gráfico 2: Distribución según sexo de los pacientes con diagnóstico de HCL, Hospital Nacional de Niños, 2009-2017

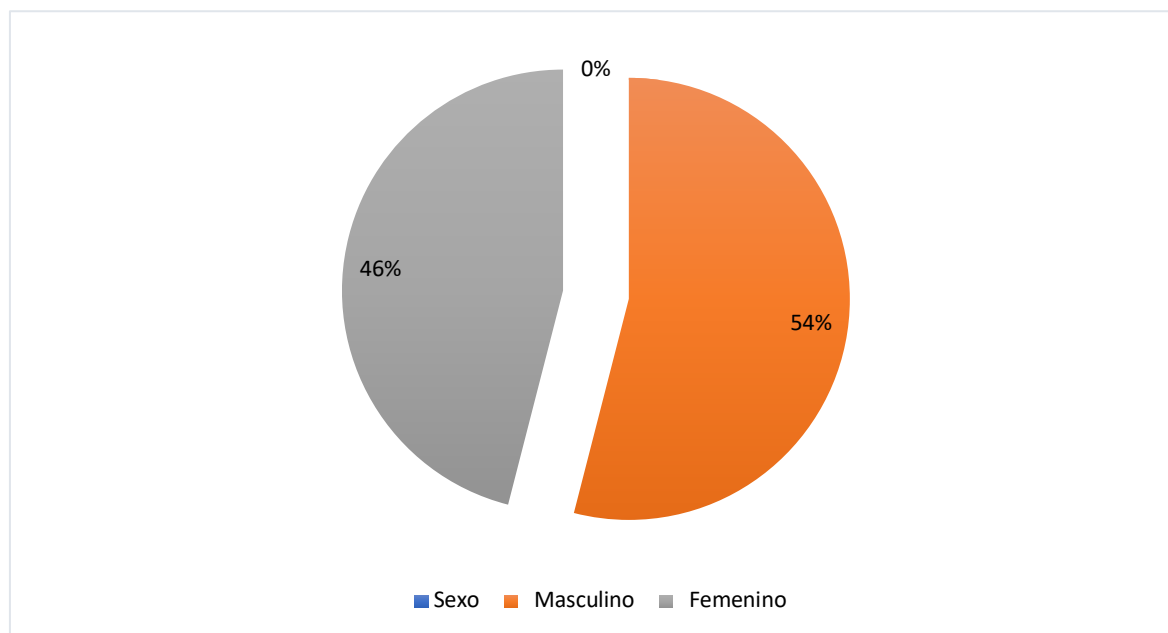


Gráfico 3: Edad al momento del diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, Hospital Nacional de Niños; 2009-2017

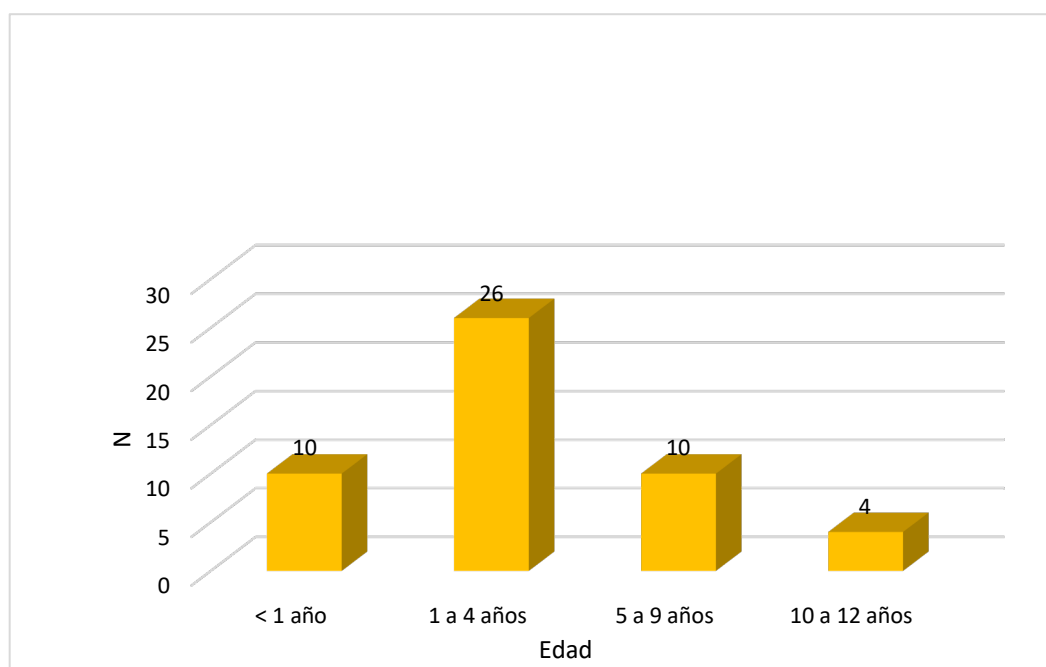


Gráfico 4: Distribución de pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según hallazgos al diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

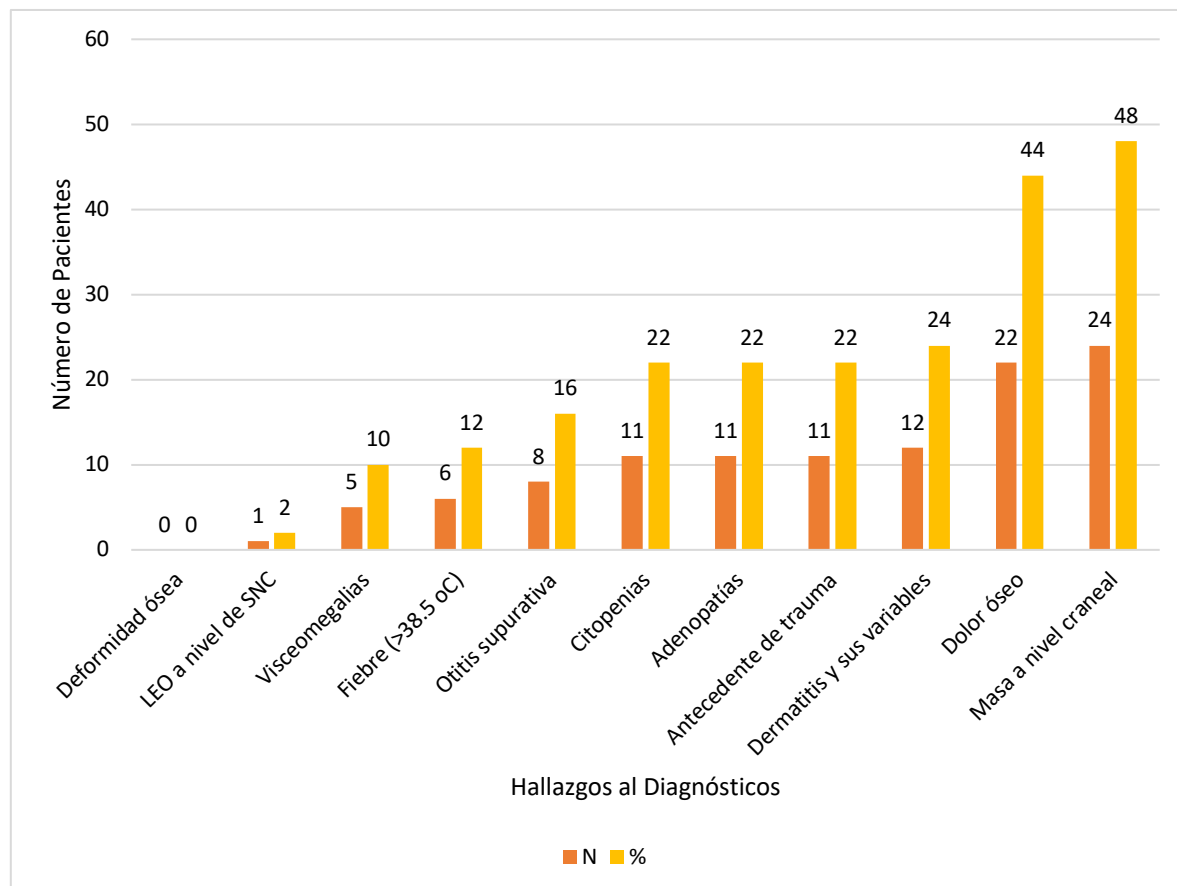


Gráfico 5: Clasificación según número de huesos comprometidos al diagnóstico en pacientes con HCL , Hospital Nacional de Niños, 2009-2017

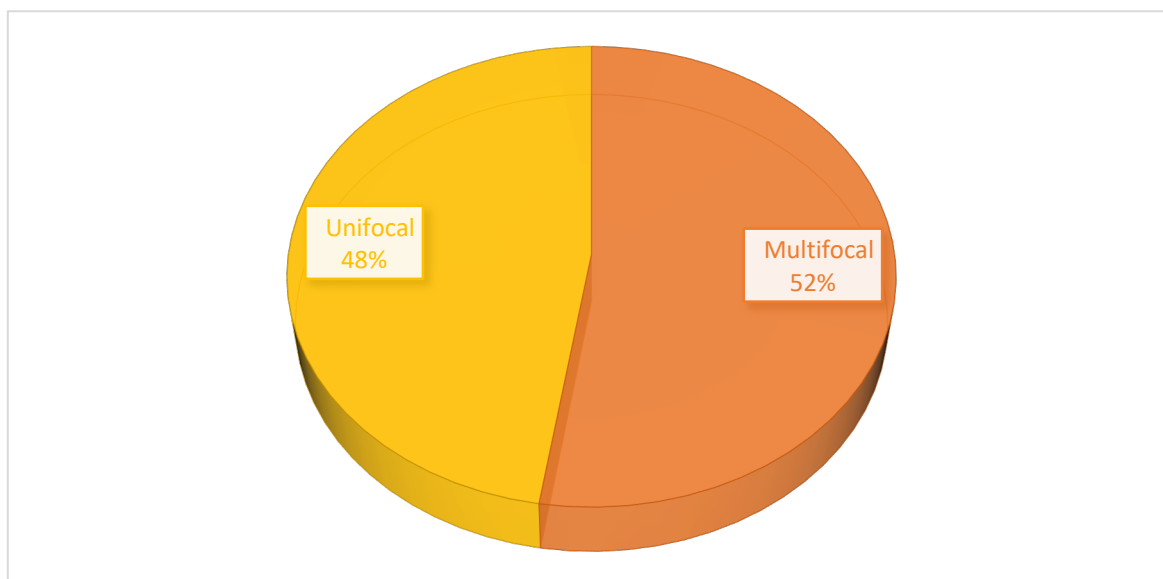


Gráfico 6: Compromiso más frecuente de huesos en pacientes con diagnóstico de HCL, Hospital Nacional de Niños, 2009-2017

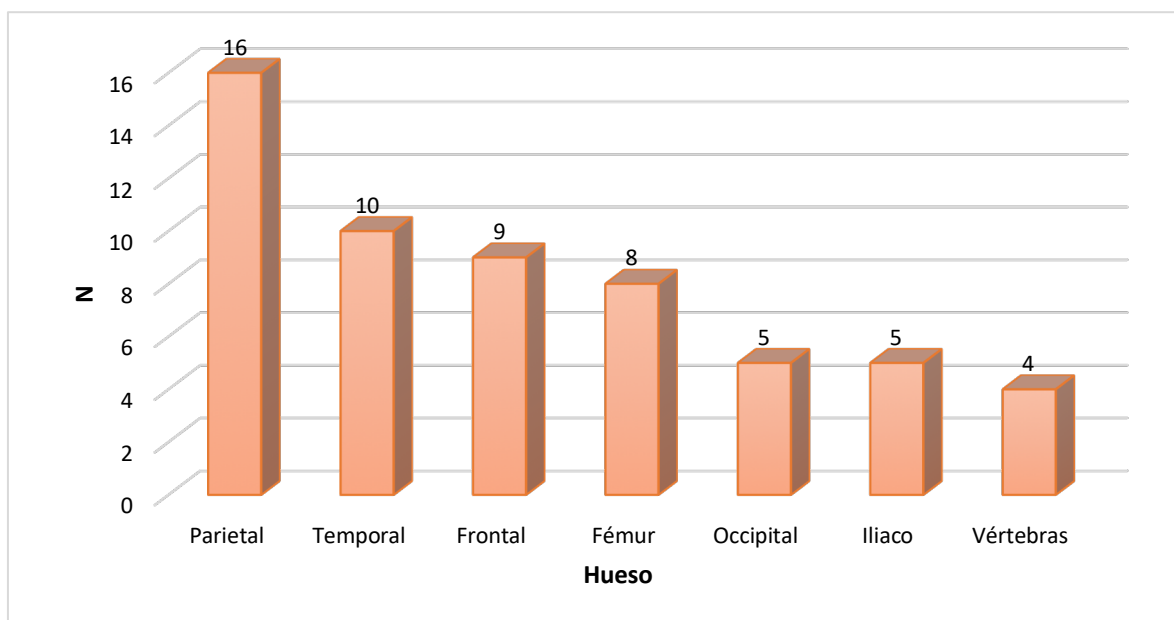


Gráfico 7: Distribución de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans según clasificación de la enfermedad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

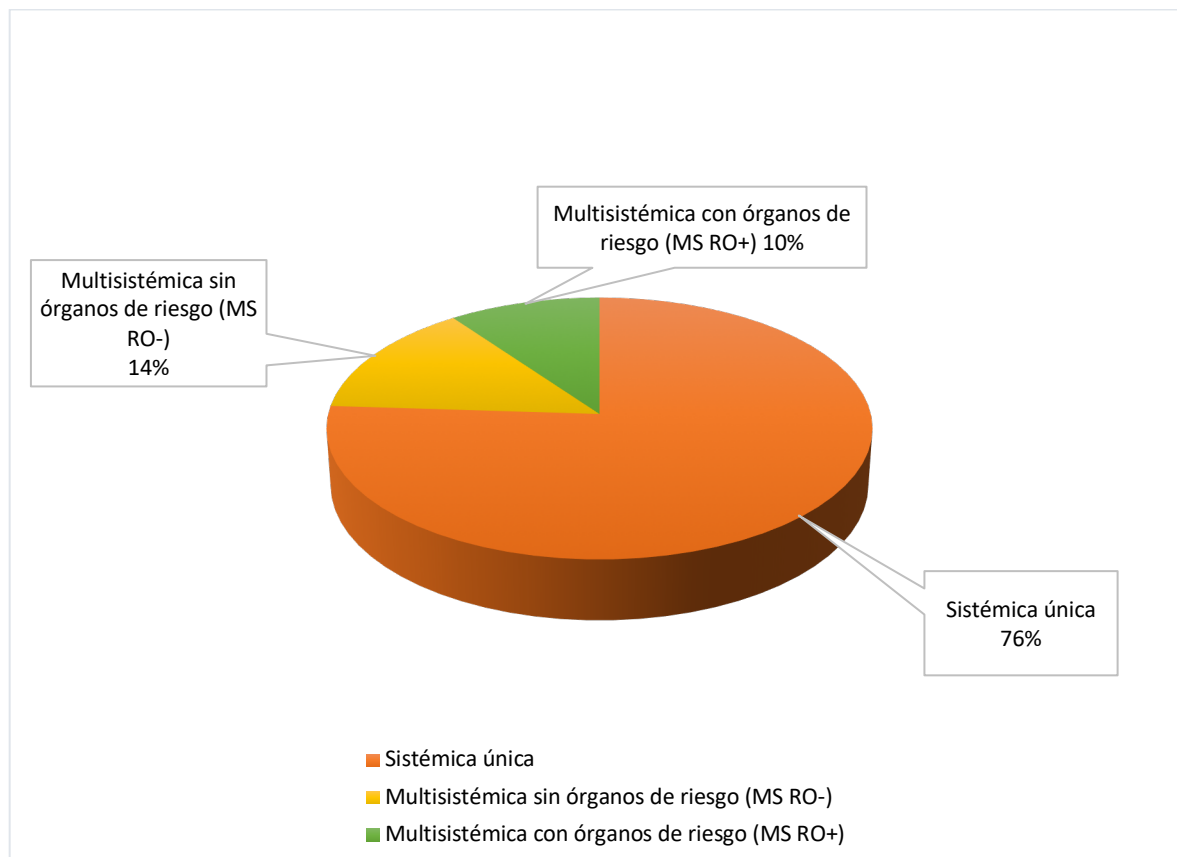


Gráfico 8: Curva de Kaplan Meier para la estimación de sobrevida global en pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans según evolución de la enfermedad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017

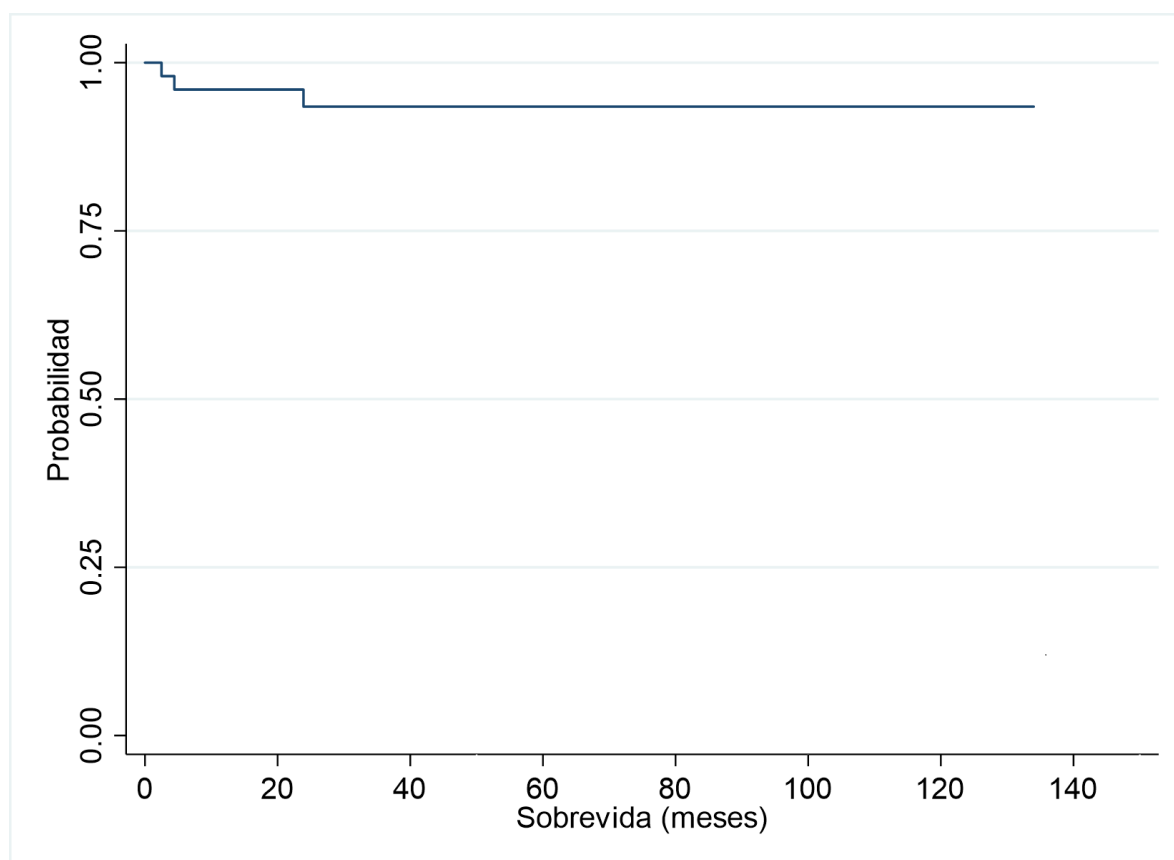
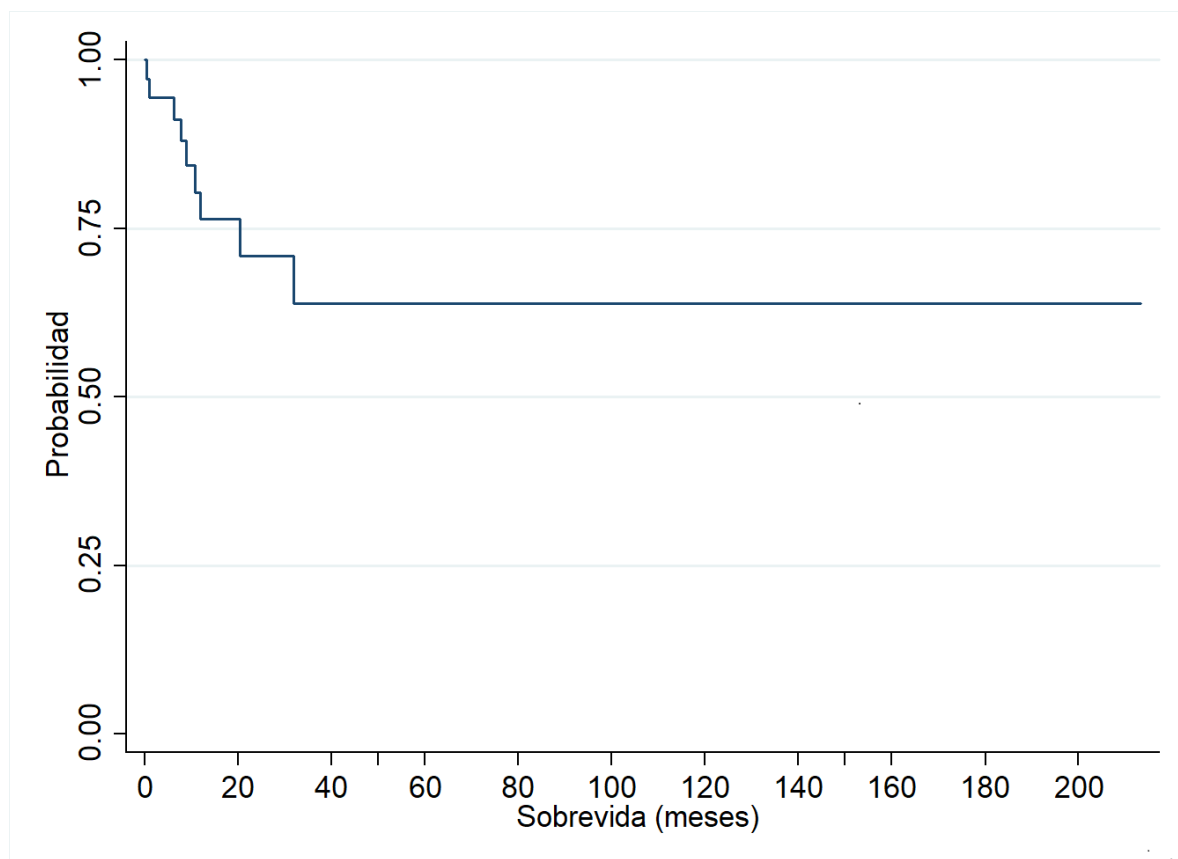


Gráfico 9: Curva de Kaplan Meier para la estimación de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans según evolución de la enfermedad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2009-2017



Bibliografía

- (1) Chalinee M, Carlos RG. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Oct : (5)853-873
- (2) Arico , M., Girschikofsky, M., G en ereau, T., Klersy, C., McClain, K., Grois, N.et al. Langer- hans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *European Journal of Cancer*, 2003 (39), 2341–2348.
- (3) Favara, B.E., Feller, A.C., Paulli, M., Jaffe, E.S., Weiss, L.M., Arico, M. et al. Contemporary classification of histiocytic disor- ders. The WHO Committee On Histiocytic/ Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Medi- cal Pediatric Oncology*, 1997 (29), 157–166.
- (4) Collin, M., Bigley, V., McClain, K.L. & Allen, C.E. Cell(s) of origin of Langerhans cell histio- cytosis. *Hematology/oncology Clinics of North America*, 2015 (29), 825–838.
- (5) Badalian-Very, G., Vergilio, J.A., Degar, B.A., MacConaill, L.E., Brandner, B., Calicchio, M.L., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2010 116, 1919–1923.
- (6) Berres, M.L., Lim, K.P., Peters, T., Price, J., Tak- izawa, H., Salmon, H. et al., C.E. (2014) BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *Jour- nal Experimental Medicine*, 211, 669–683.
- (7) Rigaud et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30- year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age 2016, *British Journal of Haematology*, 174, 887-898.
- (8) Kim, B.E., Koh, K.N., Suh, J.K., Im, H.J., Song, J.S., Lee, J.W.,et al.; Korea Histiocy- tosis Working Party. Korea Histiocytosis Work- ing Party (2014) Clinical features and treatment outcomes of langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party. *Journal Pediatric Hematology Oncology*, 36, 125–133.
- (9) Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1): 76–81
- (10) Haupt, R., Nanduri, V., Calevo, M.G., Bernstrand, C., Braier, J.L., Broadbent, V.et al (2004) Permanent consequences in Langerhans cell his- tiocytosis patients: a pilot study from the Histo- cyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 42, 438–444.

- (11) Nanduri, V.R., Pritchard, J., Levitt, G. & Glaser, A.W. (2006) Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *European Journal of Cancer*, 42, 2563–2569.
- (12) Arico, M. Langerhans cell histiocytosis in children: from the bench to bedside for an updated therapy. *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 663–670
- (13) Esther GR, José BW, Gemma CL, Antonio PD. Histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal atípico y precoz. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):e104-e107 / e104
- (14) Guyout-Gobin et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans Cell Histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 51, 71-75.
- (15) Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark, 1975 – 1989. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 387 – 388.
- (16) German Childhood Cancer Registry. Annual Report 2005 (1980– 2004). Institute for Biostatistics, Epidemiology and Informatics (http://info.imsd.uni-mainz.de/K_Krebsregister/english/) University of Mainz.
- (17) Karis J, Bernstrand C, Fadee IB, et al. The incidence of Langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm county, Sweden, 1992– 2001.
- (18) Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, et al. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 555– 560.
- (19) Simko, S.J., McClain, K.L. & Allen, C.E. (2015) Up-front therapy for LCH: is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? *British Journal of Haematology*, 169, 299–301.
- (20) Karina BR, Barbara D, Celia GA, Barrett R, Carlos RG. Ethnicity, Race, and Socioeconomic Status Influence Incidence of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015
- (21) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175–84.
- (22) Grois, N., Potschger, U., Prosch, H., Minkov, M., Arico, M., Braier, J., et al. ; DALHX- and LCH I and II Study Committee. (2006) Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 46, 228–233.

- (23) Karis J, Bernstrand C, Fadee IB, et al. The incidence of Langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm county, Sweden, 1992– 2001.
- (24) Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubai T. Rosai-Dorfman Disease: Tumor biology, clinical features, pathology and treatment. *Cancer Control* 2014; 21:322-327.
- (25) Zoran Igrutinovic, Rasa Medovic, Slavica Markovick, Gordana Kostic et al. Rosai–Dorfman disease of vertebra: Case report and literature review. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2016; 58: 566-571
- (26) Porras A, Valverde K. Patología rara en pediatría: Enfermedad de Rosai – Dorfman. *Acta medica costarricense* 2018; 60: 42-44.
- (27) Ruggieri, P., Angelini, A., Montalti, M., Pala, E., Calabro, T., Ussia, G. et al. (2009) Tumours and tumour-like lesions of the hip in the pediatric age: a review of the Rizzoli experience. *Hip International*, 19, S35– S45.
- (28) Egeler, R.M. Thompson, R.C. Jr, Voute, P.A. & Nesbit, M.E. Jr (1992) Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 12, 811–814.
- (29) Caselli, D. & Arico, M.; EBMT Pediatric Working Party. (2008) The role of BMT in childhood histiocytoses. *Bone Marrow Transplantation*. 41, S8–S13.
- (30) Héritier S, Hélias-Rodzewicz Z, Lapillonne H, Terrones N, Garrigou S, Normand C, et al. Circulating cell-free BRAF V600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):457-467
- (31) Carl E. Allen, Stephan Ladisch, and Kenneth L. McClain. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2 July 2015 Volume 126, Number 1
- (32) Schmitt AR, Wetter DA, Camilleri MJ, Khan SP, Tollefson MM. Langerhans cell histiocytosis presenting as a blueberry muffin rash. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):155
- (33) Braier, J., Rosso, D., Pollono, D., Rey, G., Lago- marsino, E., Latella, A. & Zubizarreta, P. (2014) Symptomatic bone Langerhans cell histiocytosis treated at diagnosis or after reactivation with indomethacin alone. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 36, e280–e284.
- (34) Simko SJ, Tran HD, Jones J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3): 479-487.

- (35) Postini AM, Adalberto Brach del Prever, Manuela Pagano, Elisa Rivetti, Massimo Berger, Sebastian Dorin Asaftei, et al. Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Years' Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 353–358.
- (36) Quesada E, Carrillo JM, Carranza P, Vargas G, Jiménez E. Granuloma eosinófilo multifocal: análisis de 19 casos. *Revista de Biología y Patología Sanguíneas Trabajos de Hematología y Hemoterapia* 1984, 29, 405-412.
- (37) Sancho M, Quesada E. Lesiones cutáneas en Histiocitosis de Células de Langerhans: análisis de 52 casos. *Act Pediatr Costar* 1996, 10, 31-36.
- (38) Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*.2008;51:76–81.
- (39) Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*.2009;94:376–380